

卡瑞利珠单抗相关免疫性心肌炎文献病例分析[△]

孙艳艳^{1*}, 孙一鸣², 夏一森¹, 王法财^{1#} (1. 安徽医科大学附属六安医院/六安市人民医院药学部, 安徽六安 237005; 2. 蚌埠医学院第一附属医院药剂科, 安徽蚌埠 233000)

中图分类号 R969.3;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)08-1010-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.08.026



摘要 目的:探讨卡瑞利珠单抗相关免疫性心肌炎发生的临床特点,为临床合理用药提供参考。方法:检索中国知网、万方数据库、维普数据库、PubMed、Embase、Wiley Online Library 等数据库(检索时限为建库至2023年10月),收集卡瑞利珠单抗相关免疫性心肌炎的个案报道并进行汇总分析。结果:共纳入22篇卡瑞利珠单抗相关免疫性心肌炎的个案报道文献,涉及23例患者,其中男性患者13例(占56.52%),女性患者10例(占43.48%);平均年龄为64.61岁;临床诊断主要为肺癌(7例,占30.43%)、肝癌(5例,占21.74%);发生免疫性心肌炎的中位时间为首次用药后23 d;最常见的临床症状为乏力(9例)、眼睑下垂(7例)、胸闷(7例)、肌肉酸痛或无力(6例);患者全部使用糖皮质激素或联合其他处理,18例好转,4例死亡,1例继发心力衰竭,休克后自动出院。结论:卡瑞利珠单抗导致免疫性心肌炎的发生率低、致死率高,因此,启动免疫治疗前应全面评估患者的心功能,治疗期间应定期监测心功能指标、心电图或超声心动图表现,怀疑发生免疫性心肌炎时应尽早应用糖皮质激素或联合其他治疗。是否可以重启免疫治疗,应综合考虑患者意愿和多学科会诊评估结果后决定。

关键词 免疫检查点抑制剂;卡瑞利珠单抗;免疫性心肌炎;病例分析

Literature Analysis on Camrelizumab-Related Immune Myocarditis[△]

SUN Yanyan¹, SUN Yiming², XIA Yimiao¹, WANG Facai¹ (1. Dept. of Pharmacy, Lu'an Hospital Affiliated to Anhui Medical University/Lu'an People's Hospital, Anhui Lu'an 237005, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Anhui Bengbu 233000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical characteristics of camrelizumab-related immune myocarditis, so as to provide reference for clinical rational medication. **METHODS:** CNKI, Wanfang Data, VIP, PubMed, Embase, Wiley Online Library were retrieved (the retrieval time was from the establishment of the database to Oct. 2023), case reports on camrelizumab-related immune myocarditis were collected and analyzed. **RESULTS:** A total of 22 case reports on camrelizumab-related immune myocarditis were enrolled, including 23 patients, of which 13 (56.52%) were males and 10 (43.48%) were females; the average age was 64.61 years; the main clinical diagnoses were lung cancer (7 cases, 30.43%) and liver cancer (5 cases, 21.74%); the median time of the occurrence of immune myocarditis was 23 d after the first medication. The most common clinical symptoms were weakness (9 cases), blepharoptosis (7 cases), chest distress (7 cases), and muscle soreness or weakness (6 cases). All the patients were treated with glucocorticosteroids or in combination with other treatments, and 18 cases got better, 4 cases died, 1 case had secondary heart failure and left hospital without cure after shock. **CONCLUSIONS:** Camrelizumab causes low incidence and high lethality of immune myocarditis. Therefore, comprehensive assessment on cardiac function should be conducted before initiating immunotherapy. Cardiac function indicators, electrocardiogram or echocardiography should be regularly monitored during treatment, and glucocorticosteroids or in combination with other treatments should be applied as early as possible when immune myocarditis is suspected. Whether immunotherapy can be restarted should be decided based on the patients' willingness and the results of multidisciplinary consultation evaluation.

KEYWORDS Immune checkpoint inhibitor; Camrelizumab; Immune myocarditis; Literature analysis

程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)是表达于

△ 基金项目:国家自然科学基金青年项目(No. 82104152);安徽医科大学校基金资助项目(No. 2021xkj102)

* 主管药师。研究方向:医院药学。E-mail:842099009@qq.com

通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:18956431869@163.com

活化效应T细胞、调节性T细胞、B细胞、单核细胞等免疫细胞上的免疫检查点分子之一,通过与肿瘤细胞表面的程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)结合抑制T淋巴细胞的产生,实现肿瘤免疫逃逸^[1]。卡瑞利珠单抗为我国自主研发的PD-1抑制剂,通过阻断PD-1通路介导的免疫抑制反应上调肿瘤反应性T细胞的活性,发挥抗肿瘤作

用^[2]。该药自2019年5月上市以来,先后获得国家药品监督管理局批准用于治疗淋巴瘤、肝细胞癌、非小细胞肺癌、食管癌、鼻咽癌等9项适应证。然而,该类免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor,ICI)在增强机体免疫的同时可能引起免疫系统过度激活,导致免疫相关不良事件(immune-related adverse event, irAE),涉及多个器官和(或)系统,包括皮肤、胃肠道、心脏、肺、内分泌系统等^[3]。尽管大多数 irAE 为轻中度,通过对症和糖皮质激素处理后好转,但若未及时发现和干预,可能会危及生命。免疫性心肌炎在所有 irAE 中致死性最高^[4-5]。因此,为了解卡瑞利珠单抗相关免疫性心肌炎发生的临床特点,本研究收集国内相关文献进行分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“卡瑞利珠单抗/艾瑞卡”和“心肌炎”“心脏毒性”为中文检索词,以“Camrelizumab”和“Cardiac toxicity”“Myocarditis”“Cardiotoxicity”为英文检索词,检索中国知网、万方数据库、维普数据库、PubMed、Embase、Wiley Online Library 等数据库(截至2023年10月),收集卡瑞利珠单抗相关免疫性心肌炎的病例报告类文献。纳入标准:文献类型为包含完整病案信息的病例报告或病例系列报告;免疫性心肌炎诊断明确且被作者认定与卡瑞利珠单抗相关。排除标准:非公开发表的文献;重复发表或含重复病例的文献;临床信息不完整的文献。

1.2 方法

由2名研究者独立进行文献检索和筛选,交叉核对后共同决定要纳入的文献。采用自行设计的 Excel 数据表记录患者信息:性别、年龄、原发疾病、既往病史、治疗方案、卡瑞利珠单抗的用法与用量、不良反应发生时间、初发症状、并发症、实验室检查、心功能相关检查(心电图表现、生化标志物、超声心动图表现)、干预措施、住院治疗时间、患者转归。对收集的资料进行描述性统计分析。

2 结果

共收集到符合纳入标准的文献22篇^[6-27],其中英文文献6篇^[6-11],中文文献16篇^[12-27];涉及患者23例,患者的临床资料见表1。

2.1 患者一般情况

23例发生免疫性心肌炎的患者中,男性13例(占56.52%),女性10例(占43.48%);平均年龄为64.61岁。临床诊断包含肺癌7例(占30.43%),肝癌5例(占21.74%),食管癌4例(占17.39%),胸腺瘤2例(占8.70%),乳腺癌、子宫颈癌、胆囊腺癌、软组织肉瘤、直肠内分泌肿瘤各1例(占4.35%)。17例患者记录了既往史,其中3例有高血压病史(占13.04%),1例有高血压和心肌梗死病史(占4.35%),1例糖尿病病史(占4.35%),1例“乙型肝炎小三阳”病史(占4.35%),1例肺结核、慢性支气管炎、支气管哮喘病史(占4.35%)。其余10例无任何疾病史(占43.48%)。

2.2 用药情况及免疫性心肌炎发生时间

23例发生免疫性心肌炎的患者中,有6例使用卡瑞利珠单抗单药治疗;17例联合用药,其中11例联合化疗,6例联合抗血管靶向药物治疗。有12例详细记录了卡瑞利珠单抗使

用剂量和给药频次,1次200 mg、每3周给药1次的患者10例;1次200 mg、每2周给药1次的患者2例。卡瑞利珠单抗所致免疫性心肌炎发生于首次用药后2~180 d,中位时间为首次用药后23 d;有18例患者发生于首次用药后50 d以内(占78.26%)。

2.3 临床表现和相关检查

23例发生免疫性心肌炎的患者中,初发症状主要表现为乏力(9例)、眼睑下垂(7例)、胸闷(7例)、肌肉酸痛或无力(6例)、气短(3例),另有3例患者无任何初发症状。此外,部分患者合并其他 irAE,包括肌炎(7例)、重症肌无力(6例)、免疫性肝炎(3例)。23例患者中,心电图表现异常者18例,主要为心脏传导阻滞(8例)、心动过速(7例)、ST-T段改变(6例)。18例患者记录了超声心动图结果,仅有1例患者LVEF<50%;此外,还有左心室舒张功能减退(4例)、心包积液(3例)、左心室壁增厚且运动异常(1例)、左心室收缩功能减退(1例)。22例患者监测了心功能相关生化指标,其中仅1例患者的心功能相关指标全部正常。

2.4 处置与转归

23例发生免疫性心肌炎的患者中,仅使用糖皮质激素(甲泼尼龙/倍他米松/泼尼松/地塞米松)治疗14例,糖皮质激素联合免疫球蛋白治疗6例,糖皮质激素联合吗替麦考酚酯治疗1例,糖皮质激素联合免疫球蛋白、血浆置换1例,糖皮质激素联合植入双腔永久起搏器1例。经处置后,18例患者好转;4例死亡患者;1例继发心力衰竭、休克,病情极危重,自动出院。

2.5 关联性评价

23例患者中,有8例采用Naranjo's 评估量表^[28]对卡瑞利珠单抗与免疫性心肌炎进行关联性评价,得分5分1例,6分3例,7分3例,9分1例,其中5~7分评价为很可能,9分评价为肯定。另有15例采用国家药品不良反应监测中心制订的因果判断准则^[29],评价为可能13例,很可能2例。

3 讨论

3.1 流行病学

研究结果显示,ICI导致免疫性心肌炎的中位时间为27~65 d,发生率为0.06%~3.80%,死亡率达39.7%~66.0%^[30-34]。卡瑞利珠单抗的药品说明书中显示,免疫性心肌炎的发生率为0.1%,中位时间为1.1个月。本研究结果显示,使用卡瑞利珠单抗的患者发生免疫性心肌炎的中位时间为首次用药后23 d,其中有34.78%(8/23)的患者发生于首次用药后20 d以内,甚至1例既往有高血压和心肌梗死病史的73岁患者在首次用药后2 d即出现间断胸痛的症状。本研究结果与文献报道有差异,原因可能与药物临床试验入选标准对年龄、身体状况、器官功能有条件限制相关。此外,高龄患者、合并基础疾病(如心脏疾病、糖尿病、慢性淋巴细胞性甲状腺炎、睡眠呼吸暂停等)、ICI联合治疗(如与其他ICI类药物、萘环类药物、抗血管生成药合用)是发生免疫性心肌炎的高危因素^[35]。本研究中,有4例患者死亡,1例继发心力衰竭、休克后自动出院。该5例患者中,有2例无上述任何高危因素,其中1例49岁女性恶性胸腺瘤患者在首次用药后7 d即发生免疫性心肌炎后死亡;1例61岁女性右肺鳞癌患者在首次用

表1 23例卡瑞利珠单抗相关免疫性心肌炎患者临床资料

编号	性别	年龄/岁	原发疾病	既往病史	治疗方案	用法与用量	不良反应发生时间	初发症状	并发症	心电图表现	生化标志物	超声心动图表现	干预措施	患者转归	关联性评价
1	男性	60	软组织肉瘤	—	安罗替尼+卡瑞利珠单抗	200 mg, 每3周1次	首次用药后70 d	发热, 心动过速伴低血压	甲状腺功能减退症	心房颤动	—	左心室射血分数(LVEF): 45%	甲泼尼龙琥珀酸钠	好转	可能
2	男性	69	食管鳞状细胞癌	—	卡瑞利珠单抗+紫杉醇+顺铂	200 mg, 每3周1次	首次用药后23 d	左眼睑下垂, 双下肢无力	重症肌无力	窦性心动过速	肌酸激酶(CK); 3 503.1 U/L; 肌酸激酶同工酶(CK-MB); 178.7 U/L; 肌钙蛋白I(cTnI); 0.35 ng/mL	LVEF; 70%; 左心室舒张功能中度减低	甲泼尼龙琥珀酸钠, 免疫球蛋白	好转	可能
3	女性	56	胆囊腺癌	无心脏疾病史	卡瑞利珠单抗+吉西他滨	—	首次用药后41 d	无	无	正常	CK; 1 084 U/L; CK-MB; 10.8 ng/mL; cTnI; 0.081 ng/mL	正常	甲泼尼龙琥珀酸钠	好转	可能
4	女性	67	直肠内分泌肿瘤	糖尿病, 无心脏疾病史	卡瑞利珠单抗+索拉菲尼	—	首次用药后30 d	胸闷、气短、肢体无力进行性加重、眼睑下垂	重症肌无力	多发室性期前收缩、短阵发性室性心动过速、房室传导异常、ST-T段改变	超敏肌钙蛋白T(hs-TnT); 3 015 pg/mL; N末端B型脑钠肽前体(NT-proBNP); 5 671 pg/mL; CK; 1 419 U/L	—	甲泼尼龙琥珀酸、免疫球蛋白	死亡	可能
5	男性	69	肝癌	无心脏疾病史	卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	200 mg, 每3周1次	首次用药后21 d	呼吸急促	心力衰竭	ST段明显低于基线心电图, T波倒置	肌钙蛋白T(cTnT); 0.044 μg/L; NT-ProBNP; 15 692 ng/L	左心室壁增厚, 心室壁运动普遍较弱且不协调; LVEF; 61.2%	甲泼尼龙琥珀酸	死亡	6分, 很可能
6	男性	75	左肺鳞癌	无心脏疾病史	紫杉醇(白蛋白结合型)+奈达铂+卡瑞利珠单抗	200 mg, 每3周1次	首次用药后21 d	四肢远端麻木、肌肉疼痛无力、眼睑下垂、呼吸急促	全身性多发性肌炎	完全性右束支分支传导阻滞、左前分支T波倒置	CK-MB; >300.0 μg/L; cTnT; 1.030 μg/L; NT-ProBNP; 575 ng/L; CK; 6 835.00 U/L	LVEF; 63%	甲泼尼龙琥珀酸	好转	7分, 很可能
7	女性	69	非小细胞肺癌	高血压	培美曲塞+贝伐珠单抗+卡瑞利珠单抗	—	首次用药后20 d	心悸	重症肌无力、肝炎和甲状腺功能减退症	窦性心动过速、房性期前收缩、房性心动过速	cTnT; 0.806 ng/mL; NT-proBNP; 321 ng/L; CK-MB; 81.8 ng/mL	LVEF; 59%; 左心房内径增大, 左心室舒张功能下降	甲泼尼龙	死亡	可能
8	男性	70	肝细胞癌	高血压	卡瑞利珠单抗	200 mg, 给药频次不详	首次用药后20 d	眼睑下垂	免疫性肌炎	正常	cTnI; 0.274 μg/L; CK; 631 U/L; CK-MB; 16.2 μg/L	正常	甲泼尼龙	好转	可能
9	男性	55	肝细胞癌	无心脏疾病史	卡瑞利珠单抗+仑伐替尼+替吉奥	剂量不详, 每3周1次	首次用药后13 d	四肢肌肉酸痛、全身乏力、右眼睑下垂	重症肌无力、肌炎	正常	CK; 6 880 U/L; CK-MB; 181.7 ng/mL; hs-TnT; 0.824 ng/mL	—	甲泼尼龙、血浆置换、人免疫球蛋白	好转	可能
10	女性	61	右肺鳞癌	无心脏疾病史	卡瑞利珠单抗	200 mg, 每2周1次	首次用药后12 d	头晕不适	横纹肌溶解、免疫相关性肌炎	室性心动过速、急性心肌梗死	hs-TnT; 9.52 μg/L; 脑钠肽(BNP); 8 315 pg/mL; CK; >300.00 ng/mL	LVEF; 52%; 肺动脉高压(轻度)并三尖瓣返流(中等量), 右心大	甲泼尼龙	心力衰竭, 休克后自动出院	6分, 很可能
11	女性	53	子宫颈癌	无心脏疾病史	卡瑞利珠单抗+白蛋白结合型紫杉醇+奈达铂	—	首次用药后20 d	腿痛、乏力伴心动过速	免疫性肝炎、免疫性肌炎	室上性心动过速、右束支传导阻滞	cTnI; 14 979.5 pg/mL; NT-proBNP; 6 479 ng/mL; CK; 1 447.00 U/L	LVEF; 60%; 心律失常	甲泼尼龙	好转	可能
12	女性	73	食管鳞癌	高血压, 心肌梗死病史	卡瑞利珠单抗	200 mg, 每3周1次	首次用药后2 d	间断胸痛	—	未见急性心肌梗死异常改变	cTnI; >40 000 ng/L	LVEF; 59%; 二尖瓣、三尖瓣轻度反流	甲泼尼龙、吗替麦考酚酯	好转	可能
13	女性	72	左肺腺癌	—	培美曲塞+顺铂+卡瑞利珠单抗	200 mg, 每3周1次	首次用药后35 d	双眼红肿、乏力气短	免疫性肝炎	完全性右束支传导阻滞	CK; 6 077 U/L; CK-MB; 211 U/L; NT-ProBNP; 172.00 pg/mL; hs-TnT; 0.160 μg/L	左室舒张功能减低	甲泼尼龙琥珀酸、免疫球蛋白	好转	7分, 很可能
14	女性	69	食管鳞癌	—	白蛋白紫杉醇+洛铂+卡瑞利珠单抗	200 mg, 给药频次不详	首次用药后26 d	双侧眼睑略下垂, 胸闷、气短和乏力	免疫性肝炎、免疫性肌炎	Ⅲ度房室传导阻滞、室性期前收缩、ST-T段改变	cTnI; 2.1 μg/L; CK-MB; 196 μg/L; NT-ProBNP; 5 550 ng/L	—	甲泼尼龙琥珀酸、免疫球蛋白	好转	5分, 很可能

续表 1

编号	性别	年龄/岁	原发疾病	既往病史	治疗方案	用法与用量	不良反应发生时间	初发症状	并发症	心电图表现	生化标志物	超声心动图表现	干预措施	患者转归	关联性评价
15	男性	73	食管癌	无心脏病史	卡瑞利珠单抗	200 mg, 每周 1 次	首次用药后 23 d	胸闷、心悸、乏力	—	完全性右束支传导阻滞、ST-T 段改变	cTnI: 0.14 μg/L; CK: 440 U/L; CK-MB: 39 U/L	较基线无明显改变	甲泼尼龙琥珀酸钠	好转	9 分, 肯定
16	男性	70	胸腺瘤	高血压	顺铂+白蛋白结合型紫杉醇+卡瑞利珠单抗	200 mg, 给药频次不详	首次用药后 12 d	胸闷, 伴乏力感明显	重症肌无力、肝功能异常	Ⅲ度房室传导阻滞、心室率为 1 min 32 次	cTnI: 21.415 ng/mL; CK: 2 918 U/L; CK-MB: 204 U/L; BNP: 542 pg/mL	—	甲泼尼龙琥珀酸钠	好转	7 分, 很可能
17	女性	49	恶性胸腺瘤	无心脏病史	卡瑞利珠单抗	200 mg, 给药频次不详	首次用药后 7 d	全身酸痛、胸痛、胸闷	肝功能不全、横纹肌溶解	窦性心动过速、急性心肌梗死、完全性右束支传导阻滞	NT-ProBNP: 654 pg/mL; CK: 2 266 IU/L; cTnI: 25.1 ng/mL	—	甲泼尼龙琥珀酸钠	死亡	很可能
18	男性	67	肝细胞癌	—	索拉非尼+卡瑞利珠单抗	200 mg, 每周 1 次	首次用药后 160 d	畏寒、寒战, 伴咳嗽、咳痰	—	窦性心动过速、偶发室性期前收缩、ST 段改变	BNP: 121.7 pg/mL; cTnI: 0.099 ng/mL; CK-MB: 4.0 ng/mL	左心房增大, 左心室舒张功能减退(轻度), 轻度心包积液	甲泼尼龙	好转	可能
19	男性	64	非小细胞肺癌	无心脏病史	卡瑞利珠单抗+白蛋白结合型紫杉醇+卡铂	200 mg, 给药频次不详	首次用药后 35 d	上眼睑下垂、胸闷、肢体乏力	重症肌无力、肝功能不全、肌炎	偶发多形性室性期前收缩及房性期前收缩	CK: 2 781 U/L; CK-MB: 73.3 ng/mL; 超敏肌钙蛋白 I(hs-TnI): 83.3 ng/L; BNP: <10 pg/mL	LVEF: 67%; 左心房增大	免疫球蛋白、地塞米松	好转	6 分, 很可能
20	男性	56	肝内胆管癌	乙型肝炎小三阳	卡瑞利珠单抗+吉西他滨+顺铂	200 mg, 每周 1 次	首次用药后 113 d	无	无	正常	cTnI: 3.834 ng/mL; CK: 164 U/L; CK-MB: 46 U/L; BNP: 280 pg/mL	LVEF: 60%; 少量心包积液	倍他米松、醋酸泼尼松	好转	很可能
21	男性	76	小细胞肺癌	肺结核, 慢性支气管炎, 支气管哮喘	卡瑞利珠单抗+依托泊苷+卡铂	200 mg, 每周 1 次	首次用药后 22 d	胸闷、气促、呼吸困难、四肢乏力	骨骼肌损伤	房性期前收缩、T 波倒置、QT 间期延长	cTnT: 336 ng/L; CK: 1 025 U/L; CK-MB: 74 U/L; NT-proBNP: 648 ng/L	心动过速, 左心室收缩功能减弱; LVEF: 56%	甲泼尼龙琥珀酸钠、免疫球蛋白	好转	可能
22	女性	45	乳腺癌	—	卡瑞利珠单抗	200 mg, 每周 1 次	首次用药后 168 d	活动后乏力、气促	无	左心房增大、Ⅲ度房室传导阻滞	CK: 75 U/L; CK-MB: 12.2 U/L; cTnT: 80.19 ng/L; NT-proBNP: 386 ng/L	左心房增大, 二尖瓣轻度反流, 少量心包积液; LVEF: 60%	泼尼松、植入双腔永久起搏器	好转	可能
23	男性	68	肺腺癌	无心脏病史	卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	—	首次用药后 180 d	无	无	ST-T 段改变	hs-TnT: 0.016 ng/mL	正常	甲泼尼龙琥珀酸钠	好转	可能

注:“—”表示未提及。

药后 12 d 发生免疫性心肌炎, 继发心力衰竭、休克后自动出院。提示临床使用 ICI 治疗时, 无论患者有无高危因素, 均应在开始治疗后定期监测患者的心功能, 警惕免疫性心肌炎的发生。

3.2 发生机制

ICI 导致免疫性心肌炎的发生机制目前尚不完全清楚。Johnson 等^[36]的研究结果表明, 发生免疫性心肌炎患者的心肌细胞和骨骼肌细胞存在免疫细胞浸润, 且与肿瘤组织具有共同的高频 T 细胞受体序列, 因此, 推测机制可能是 T 淋巴细胞被 ICI 激活后在靶向识别肿瘤的同时也识别了心肌细胞和骨骼肌细胞的共有抗原。此外, 动物实验研究结果表明, PD-1/PD-L1 通路在 T 细胞的免疫保护中尤为重要, PD-1 基因缺陷小鼠可因产生针对心脏特异性 30 kDa 蛋白的高滴度自身抗体而导致免疫性扩张型心肌病, 而包括 PD-1、PD-L1 在内的免疫检查点分子的遗传缺陷会增加心脏抗原特异性效应 T 细胞的致病性, 同时增加自身免疫性 T 细胞介导的心肌炎发生风险^[37]。

3.3 临床表现与相关检查

ICI 相关心肌炎初发症状缺少特异性, 可根据临床表现的严重程度呈现无症状、轻微症状、明显症状以及暴发性心肌炎表现^[38]。Mahmood 等^[5]对多中心登记研究数据库的研究结果表明, 发生 ICI 相关免疫性心肌炎的患者最常出现的症状为呼吸短促、心悸、疲劳、水肿, 且约 50% 的患者合并其他 irAE。在心功能相关指标方面, 94% 的患者 cTnI 水平升高, 70% 的患者 BNP 水平升高。本研究中, 乏力、眼睑下垂、胸闷及肌肉酸痛或无力是最常见的初发症状, 这可能与不同 ICI 类型相关。此外, 有 8.70% (2/23) 的患者初发时无任何表现异常, 65.22% (15/23) 的患者合并免疫性肌炎、免疫性肝炎、甲状腺功能减退症等。87.00% (20/23) 的患者心电图或超声心动图检查异常, 如表现为房室传导阻滞、心房颤动、窦性心动过速等心律失常, 出现 QT 间期延长、ST-T 段改变等。超声心动图是检查心脏和大血管结构及功能的重要影像学依据, 有报道, 约 50% 的 ICI 相关免疫性心肌炎患者会出现 LVEF 降低, 且可能伴有心

室壁增厚、节段心室壁运动异常、心腔扩大等,由此可见,以上检查对诊断 ICI 相关免疫性心肌炎均缺乏特异性^[5,39]。本研究中,有 1 例患者的心功能相关指标全部正常,5 例患者心电图表现正常或无明显异常,15 例患者的 LVEF 在正常范围。因此,建议启动免疫治疗前应对患者进行全面的基线评估,在整个治疗期间密切监测患者的体征变化,怀疑发生 ICI 相关心肌炎时及时完善心肌损伤标志物、心电图、超声心动图检查。

3.4 干预与转归

患者一旦怀疑发生免疫性心肌炎,首先应暂停使用 ICI,完善心功能相关检查,必要时可联合心血管内科、重症医学科组成多学科诊疗团队会诊,并根据心功能评估结果采取相应治疗。对于确诊 ICI 相关免疫性心肌炎的患者,应尽早使用较高剂量的糖皮质激素类药物。Zhang 等^[40]对 126 例 ICI 相关心肌炎患者的研究表明,接受高剂量糖皮质激素(501~1 000 mg/d)治疗的患者相较于低剂量(<60 mg/d)及中剂量(60~500 mg/d)的患者心血管事件发生率更低;此外,24 h 内应用糖皮质激素相较于 24~72 h 以及 72 h 之后应用可以更有效降低 cTn 峰值。但并非所有发生免疫性心肌炎的患者应用糖皮质激素类药物都有效^[41]。必要时,可应用免疫球蛋白、吗替麦考酚酯、他克莫司、托珠单抗、英夫利昔单抗、抗胸腺细胞球蛋白等免疫调节药物以及血浆置换、淋巴细胞清除等非药物治疗方案^[42]。本研究中,单纯使用糖皮质激素治疗的患者占 60.87%(14/23),其中 3 例死亡,1 例继发性心力衰竭,休克后自动出院;糖皮质激素联合其他免疫调节药物治疗的患者占 30.43%(7/23),其中 1 例死亡;糖皮质激素联合免疫球蛋白及血浆置换的患者占 4.35%(1/23),植入双腔永久起搏器的患者占 4.35%(1/23),患者均好转。分析患者死亡原因,除免疫性心肌炎进展迅速外,可能与激素抵抗相关。提示在怀疑可能是免疫性心肌炎时应立即给予患者合适的治疗,特别是当糖皮质激素治疗 3 d 以上 cTn 降低幅度<峰值的 50%或仍然持续存在严重心律失常或传导阻滞、合并其他严重的非心脏相关 irAE 等情况时应及时加用免疫调节剂,出现完全性传导阻滞或严重心律失常的患者可以植入起搏器^[43]。对于免疫性心肌炎彻底治愈后是否可以重启免疫治疗,由于这部分患者在重启后复发的可能性取决于首次心肌炎的严重程度,因此,应综合考虑患者意愿并在多学科会诊评估后谨慎决定。此外,发生重症型和危重症心肌炎患者,应永久停用 ICI^[34]。

综上所述,ICI 相关免疫性心肌炎有发生率低、死亡率高的临床特点,本研究通过收集卡瑞利珠单抗相关免疫性心肌炎病例,探讨和分析其临床特点,可为临床使用 ICI 提供参考,提高对免疫性心肌炎的认识。建议临床使用 ICI 时做好基线检查,开始治疗后密切随访患者症状和体征。此外,临床药师应熟练掌握 irAE 的特征和处理,做好患者的用药教育和监护工作,特别是对于高龄、有心血管基础疾病、联合免疫治疗等高危患者,应严密监测患者的肝功能、心功能和心肌损伤标志物等指标,协同医师共同保障患者用药安全。

参考文献

[1] BOUSSIOTIS V A. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1767-

1778.
[2] MARKHAM A, KEAM S J. Camrelizumab: first global approval [J]. *Drugs*, 2019, 79(12): 1355-1361.
[3] SANCHEZ K, PAGE D B, URBA W. Immunotherapy toxicities [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2019, 28(3): 387-401.
[4] WANG D Y, SALEM J E, COHEN J V, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): 1721-1728.
[5] MAHMOOD S S, FRADLEY M G, COHEN J V, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(16): 1755-1764.
[6] ZHAO L Z, LIU G, LI Q F, et al. A case of carrelizumab-associated immune myocarditis[J]. *Asian J Surg*, 2022, 45(1): 496-497.
[7] BAI J, LI D, YANG P D, et al. Camrelizumab-related myocarditis and myositis with myasthenia gravis: a case report and literature review[J]. *Front Oncol*, 2022, 11: 778185.
[8] WANG F, SUN X C, QIN S K, et al. A retrospective study of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis in a single center in China[J]. *Chin Clin Oncol*, 2020, 9(2): 16.
[9] GAO L L, LI X M, GUO Z J, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis with myasthenia gravis overlap syndrome: a case report and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(49): e32240.
[10] ZHANG C, QIN S, ZUO Z. Immune-related myocarditis in two patients receiving camrelizumab therapy and document analysis[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2022, 28(6): 1350-1356.
[11] CHEN Y K, JIA Y J, LIU Q H, et al. Myocarditis related to immune checkpoint inhibitors treatment: two case reports and literature review[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(7): 8512-8517.
[12] 王锋, 龚新雷, 耿海云, 等. 无症状性免疫检查点抑制剂相关性心肌炎合并肌炎 1 例[J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(11): 1103-1105.
[13] 张维, 艾超, 冀召师, 等. 1 例卡瑞利珠单抗致免疫相关性心肌炎并文献分析[J]. *中国药业*, 2022, 31(17): 118-121.
[14] 闫丽荣, 陈刚. 1 例卡瑞利珠单抗致重度心肌炎不良反应及临床分析[J]. *肿瘤药学*, 2022, 12(1): 136-140.
[15] 田媛, 翁丹丹, 周婷. 卡瑞利珠单抗治疗复发性子宫颈癌引发免疫性心肌炎 1 例[J]. *安徽医学*, 2023, 44(6): 743-745.
[16] 王琦, 原伟, 温化冰, 等. 卡瑞利珠单抗治疗食管癌致免疫性心肌炎 1 例[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(2): 201-202.
[17] 杨蓓蓓, 万宁, 刘子昀, 等. 卡瑞利珠单抗致 1 例肺癌患者免疫性心肌炎的药学监护[J]. *药物流行病学杂志*, 2022, 31(5): 327-331.
[18] 李梦娇, 梁平, 单彬, 等. 卡瑞利珠单抗致免疫相关性多器官损伤一例[J]. *临床药物治疗杂志*, 2023, 21(4): 85-88.
[19] 孙莹, 顾永丽, 杨广胜, 等. 卡瑞利珠单抗致免疫性心肌炎 [J]. *药物不良反应杂志*, 2021, 23(5): 268-270.
[20] 周昔程, 蔡和策, 邱刚, 等. 卡瑞利珠单抗致心力衰竭 1 例 [J]. *药物流行病学杂志*, 2022, 31(6): 427-429.
[21] 杨翠, 毕红朋, 余越. 卡瑞利珠单抗致严重免疫性心肌炎 1 例 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(2): 219-221.
[22] 倪晨旭, 张岩, 祝德秋, 等. 临床药师参与 1 例卡瑞利珠单抗

- 致免疫性心肌炎病例分析[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(4): 237-239, 247.
- [23] 张扬, 曾芳, 刘易慧. 卡瑞利珠单抗致肌炎心肌炎肝损伤及重症肌无力1例[J]. 医药导报, 2023, 42(9): 1421-1423.
- [24] 邱刚, 宋美琳, 张迪, 等. 卡瑞利珠单抗致免疫相关性心肌炎1例[J]. 中国药物与临床, 2023, 23(1): 50-52, 后插4-后插6.
- [25] 李琳, 刘文辉, 刘艺平, 等. 卡瑞利珠单抗致免疫相关骨骼肌和心肌损伤[J]. 药物不良反应杂志, 2021, 23(8): 447-448.
- [26] 曹园园, 罗小岚, 刘启明, 等. 红豆杉诱发卡瑞利珠单抗相关心肌炎1例[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(2): 189-190.
- [27] 关平, 胡伟, 叶涛. 老年肺癌免疫检查点抑制剂引起心肌炎1例[J]. 老年医学与保健, 2021, 27(5): 1086-1088.
- [28] NARANJO C A, BUSTO U, SELLERS E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245.
- [29] 杜晓曦. 《药品不良反应报告和监测管理办法》培训教材[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 47-49.
- [30] 郭满满, 王汉萍, 周佳鑫, 等. 免疫检查点抑制剂相关心脏不良反应的临床诊治建议[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(10): 627-632.
- [31] SALEM J E, MANOUCHEHRI A, MOEY M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(12): 1579-1589.
- [32] MASTER S R, ROBINSON A, MILLS G M, et al. Cardiovascular complications of immune checkpoint inhibitor therapy [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15S): 2568.
- [33] MOSLEHI J J, SALEM J E, SOSMAN J A, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. Lancet, 2018, 391(10124): 933.
- [34] WANG D Y, SALEM J E, COHEN J V, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Oncol, 2018, 4(12): 1721-1728.
- [35] 王妍, 陈慧勇, 林瑾仪, 等. 免疫检查点抑制剂相关心肌炎临床诊疗实施建议[J]. 中国临床医学, 2023, 30(2): 368-390, 封3.
- [36] JOHNSON D B, BALKO J M, COMPTON M L, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade [J]. N Engl J Med, 2016, 375(18): 1749-1755.
- [37] GRABIE N, LICHTMAN A H, PADERA R. T cell checkpoint regulators in the heart [J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(5): 869-877.
- [38] BONACA M P, OLENCHOCK B A, SALEM J E, et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology [J]. Circulation, 2019, 140(2): 80-91.
- [39] LØGSTRUP B B, NIELSEN J M, KIM W Y, et al. Myocardial oedema in acute myocarditis detected by echocardiographic 2D myocardial deformation analysis [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2016, 17(9): 1018-1026.
- [40] ZHANG L L, ZLOTOFF D A, AWADALLA M, et al. Major adverse cardiovascular events and the timing and dose of corticosteroids in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. Circulation, 2020, 141(24): 2031-2034.
- [41] WANG C, LIN J, WANG Y, et al. Case series of steroid-resistant immune checkpoint inhibitor associated myocarditis: A comparative analysis of corticosteroid and tofacitinib treatment [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 770631.
- [42] LYON A R, LÓPEZ-FERNÁNDEZ T, COUCH L S, et al. 2022 ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) [J]. Eur Heart J, 2022, 43(41): 4229-4361.
- [43] LYON A R, YOUSAF N, BATTISTI N M L, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(9): e447-e458.

(收稿日期:2024-01-23 修回日期:2024-04-11)

(上接第1009页)

- [10] 张晓利. “三位一体”的高质量药事管理[J]. 中国医院院长, 2023, 19(17): 70-72.
- [11] 黄柳. DRG支付改革中的临床药师担当[J]. 中国医院院长, 2022, 18(23): 78-79.
- [12] 沈哲伦, 王佳萍, 计建军, 等. DRG背景下临床药师合理用药管理的效果分析[J]. 实用药物与临床, 2023, 26(8): 731-734.
- [13] 李龙, 王彬, 曲政, 等. 依达拉奉右莰醇与复方脑肽节苷脂治疗急性缺血性脑卒中的疗效、安全性和经济性[J]. 中国药房, 2023, 34(8): 978-982.
- [14] 王龙海, 程波, 何其胜, 等. 依达拉奉右莰醇联合血管介入术在脑梗死中的效果[J]. 西部医学, 2023, 35(5): 754-758.
- [15] 李军, 李薇, 苏杭. 丁苯酞联合依达拉奉右莰醇治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效及安全性评价[J]. 中国处方药, 2022, 20(9): 141-143.
- [16] 王文, 王水华, 刘洋. 依达拉奉右莰醇治疗急性缺血性脑卒中的临床效果[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(20): 3056-3058.
- [17] 邹芳, 杨一萍, 杨光, 等. 依达拉奉右莰醇治疗急性缺血性脑卒中中的效果[J]. 名医, 2023(3): 180-182.
- [18] 高福寿. 依达拉奉右莰醇注射液用浓溶液治疗脑卒中的临床治疗效果及不良反应观察[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(19): 2878-2880.
- [19] 代雪飞, 杜娟. DRGs环境下2型糖尿病临床药理学路径制定及应用成效分析[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(22): 2415-2420.
- [20] 张志峰, 林惠红, 许佳音. 临床药师干预对提高辅助用药应用合理性的作用研究[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(35): 108-110.
- [21] 周红梅. 药师干预对2型糖尿病患者合理用药的影响分析[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(23): 235-237.
- [22] 田野. 药师干预对临床合理用药的效果分析[J]. 中国现代药物应用, 2023, 17(11): 134-136.

(收稿日期:2024-03-04 修回日期:2024-05-20)